

臨床精神医学に活かすゲノム研究の成果： 統合失調症に焦点を当てて ——臨床精神医学とゲノム研究——

池田 匡志[✉]

効果量の小さい疾患感受性（疾患関連）多型を同定する全ゲノム関連解析（GWAS）や、効果量は大いが頻度が稀な risk variant を同定する全エクソン・ゲノムシーケンシング（WES/WGS）が精力的に行われているが、精神疾患のメカニズム同定には不十分な現状にある。しかし、これらの成果を活かすことが臨床精神医学には重要であり、王道である感受性・リスク遺伝子同定という最大の目標を「置いておいて」、それらの結果を利用した「サブ解析」にヒントがあるかもしれない。例えば、多因子性（多数の効果の小さい遺伝子多型が相加的に寄与して疾患に至るとするモデル）を利用したポリジェニックリスクスコア（PRS）は、予想以上に大きい effect size を示し、精神疾患の診断に新たな視点を与えている。また、薬の反応性や副作用と関連する遺伝子同定をめざす薬理ゲノム学的研究も、実臨床に直結するポテンシャルをもつ。例えば、PRS に加え、旧来より解析されていた pharmacokinetics（PK）に関係する遺伝子を利用して、特に extreme な場合（例：PRS が異常に高い・低い、CYP2D6 の poor metabolizer）には有用であり、まさに反応性・副作用を予測しうる可能性がある。本稿では、精神疾患のゲノム研究の結果をレビューし、臨床応用するための戦略、特に診断や治療応用するための問題点を挙げ、それら乗り越えてゲノム医療の足がかりとする方策を考察していきたい。

索引用語

全ゲノム関連解析，ポリジェニックリスクスコア，薬理ゲノム学

著者所属：名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

編 注：本特集は第 121 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに橋本亮太（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神疾患病態研究部）を代表として企画された。

✉ E mail：ikedam.masashi.c0@f.mail.nagoya-u.ac.jp

受 付 日：2025 年 11 月 26 日

受 理 日：2026 年 4 月 13 日

doi：10.57369/pnj.26-096

はじめに

精神疾患を診断する際、すべての精神科医は家族歴を聴取し、補助情報として利用しているであろう。その理由は、精神疾患に家族集積性があるという疫学的な結果を利用しており、重要な情報であると教育されているからだ。これは、メンデル型の遺伝様式（例えば常染色体顕性・潜性遺伝様式など）でないことは自明である一方、何らかの「遺伝的な総体」が親子で継承されていることに他ならない。実際、統合失調症や双極症の遺伝率（全表現型分散に対する遺伝分散を示す。つまり病気になるかならないかのばらつきに対して、遺伝的ばらつきの割合を表す。例えば身長遺伝率が80%であることは、身長のばらつきのうち80%程度は遺伝情報のばらつきによると解釈される）は80%と高いし、環境要因が主であるうつ病のそれですら40%とある程度の大きさがあることが遺伝疫学的に判明している²⁾。

これらがゲノム研究を行う大きな根拠であるが、2000年代までは確度の高い関連遺伝子を得ることは難しかった。しかし、2010年以降、一塩基多型（single nucleotide polymorphism : SNP）を1回の実験で大量に決定することができる技術が一般化し、多くのサンプルを用いた全ゲノム関連解析（genome-wide association study : GWAS）が行われるようになったことで事態は大きく進展する。また、次世代シーケンサーを利用した全エクソン/全ゲノムシーケンス解析（すべてのエクソンをシーケンス、あるいはすべての遺伝子配列をシーケンスする方法、Whole Exome/Genome Sequencing : WES/WGS）の一般化も引き続き、報告が続いている。

精神科ゲノミクスの詳細を述べることは本稿の趣旨に合わないため、他稿にゆずるが⁷⁾、ゲノム研究の結果の解釈として、最も重要な知見、すなわち堅い「事実」は、GWASで見つかる関連遺伝子（多型）は、一つひとつの効果はきわめて小さいということである^{4,6,9)}。言い換えると、タンパク質の構造が大きく変わるとか、タンパク質生成が妨げられるような、重大な機能喪失をきたすようなものではない、ともいえる。これは、疾患感受性（疾患関連）多型はアレル（対立遺伝子）頻度が高い（変異型の頻度が高い）ものなので、当然といえば当然である。そんな頻度が高く、大きく機能が変化するようなものがあれば、GWAS以前でも同定できていたであろうし、サンプル数が少ない時

代のGWASで簡単に判明していたであろう。

他方、WES/WGSは現状では新規かつインプレッシブな成果は今のところ得られていない¹⁾。WES/WGSは、GWASと異なり、頻度が低いバリエーションを同定しようとする方法論である。つまり、稀なものを見出さなければならぬがゆえに、ある程度効果量が大きくないと同定できないともいえ、現状のサンプル数では、統計的な検出力がいまだ低いために、疾患と関連するバリエーションのもつ効果量（すなわちそこまで大きくない）をカバーできていない。したがって、技術論の展開を期待し、さらに安価になることでサンプル数が拡大し、さらなる進展が期待される。

1. 診断に役立つ「遺伝子検査」？

GWASが同定する精神疾患の関連遺伝子の効果量はきわめて小さいながらも、統計的に有意な関連を示すという事実は重要である。その遺伝子がほぼ確実に疾患と関連するわけであるから、その機能を深掘りしていけば、メカニズムの同定、あるいは新規の薬剤を開発できる可能性があるわけだ。しかし、これら関連遺伝子に位置する一つひとつのバリエーションを用いて診断に応用するということは、きわめてナンセンスである。オッズ比が1.1倍の変異型をもつからといって、統合失調症を発症する「遺伝的な総体」を説明しうるのはずもなく、数多くの中にあるたった1つの要素でしかないからだ。

ここで何らかの工夫をする必要があるわけだが、その1つの展開法として、「遺伝的な総体」を、「多数の小さいeffect sizeをもつリスク遺伝子が相加的に寄与する」というモデル（ポリジェニックモデル）に当てはめるという考え方がある。そしてそれは、現状の結果を利用してみると、疾患の遺伝的リスク推定にきわめてうまくマッチした。これは当然で、GWASといった実際のバリエーションを利用する以前から行われていた遺伝疫学的研究から、精神疾患のポリジェニック性は想定されていたからである。

診断を補助する「遺伝子検査」的に考える場合、具体的な方法論として有望なものはポリジェニックリスクスコア（polygenic risk score : PRS）といわれる手法である。PRSはひと言で表現すると、「リスク」アレルの情報を統合することによってその効果を単一の定量的指標とし、疾患の総和的リスクをスコア化するものである。そのなかで重要な点は、統計的に有意でないバリエーションのアレルも解析に含め（そのなかには現行では見逃されているが、真の関連

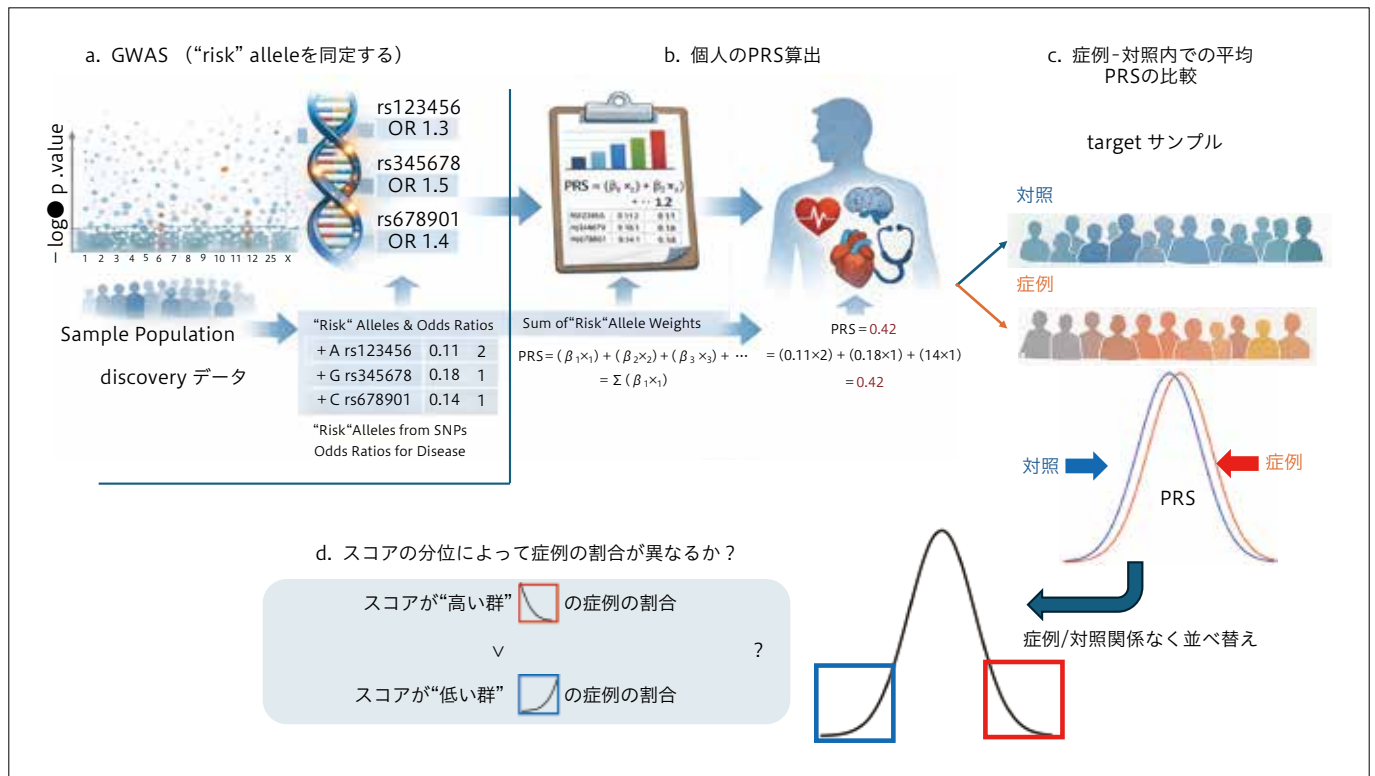


図 Polygenic Risk Score の流れ

全ゲノム関連解析 (GWAS) から得られた多数の小さな遺伝的効果を統合した polygenic risk score (PRS) は、精神疾患を含む複雑疾患の遺伝的要因を定量化する指標である。

するバリエントが含まれていると想定されるため)、まさに全ゲノムをカバーする形でスコア化することにある。具体的には、学習用の discovery データの関連性の結果を利用し (例えば統合失調症の GWAS)、スコアをつけたい自分たちのサンプル (target サンプルという) における「統合失調症スコア」を計算するというものである。この解析では、target サンプルの統合失調症症例のスコアは、対照群に比して有意に高いことが示され (図 c)、このことは discovery データの関連性に「真の“リスク”が包含されている」ということを意味し、前述の想定を帰納的に支持している。

このような症例と対照でスコアを比較すること以外のメリットとして、個人の遺伝的リスクを1つのスコアで表すことは、「遺伝子検査」的に捉えるのに適しているということが挙げられる。実際、症例と対照を区別せずに高いスコア順に並べ替えて (図 d)、最上位 10% のスコアをもつ群に含まれている症例 (この場合統合失調症) と、最下位 10% のスコアをもつ群の症例の割合を比べると、オッズ比で約 4 倍の効果量で最上位 10% により多くの症例が包含されていた⁹⁾。

では、究極の「遺伝子検査」といえる、一般集団における統合失調症発症予測のための応用はどうであろうか？ この結果は、結論からいうと、スクリーニングとしては全く利用できないというものであった。例えば、電子カルテの情報と、ゲノム情報を統合した解析では、10 万人 (このなかの統合失調症の有病率は 0.5%) を target サンプルとして統合失調症スコアを解析してみると、最上位 10% のスコアをもつ群には統合失調症が約 1%、最下位 10% のスコアをもつ群には 0.2% の有病率を示していた。このことは、スコアが高い群のほうが統合失調症のリスクは高いことを明示する一方、スクリーニングとして最上位の人たちに伝えるほどの感度 (0.02) ではないことが自明であろう。つまり、最上位 10% の高いスコアをもつ人でも、99% は統合失調症を発症しないことから、スクリーニングとして機能しないことがわかる¹⁰⁾。

このように、PRS は予想以上に大きい effect size を示し、精神疾患の診断に新たな視点を与えているが、スクリーニングには不適といえる。しかし、例えば、精神科の外来受診患者という、ある意味「精神疾患に罹患している事前確率が高い集団」をターゲットとすれば (前述の一般

集団というスクリーニングサンプルではない)、治療法の選択や、疾患予後など層別化に役立つ可能性があるかもしれない³⁾。

II. 治療に役立つ「遺伝子検査」?

では、どのような結果が精神科臨床において「遺伝子検査」として利用できる可能性があるのでしょうか? PRS を利用する方法も考えられるが、ここでは、もう少し実践的な方法論を紹介する。その方法とは、薬物反応性や副作用と関連する遺伝子多型を利用した薬理ゲノム学 (pharmacogenomics: PGx) 的形質に関するものである。薬物反応性に関しては、さまざまな要因があるため、なかなか困難であるという認識をもつ研究者が多いなか、特に副作用に関しては、きわめて堅い結果を創出している。例えば、クロザピンの副作用である無顆粒球症・顆粒球減少症のリスクを調べた研究では、HLA-B*59:01 が有意に関連し、そのオッズ比は無顆粒球症で約 16 倍、顆粒球減少症で約 7 倍というものであり、十分臨床応用できる⁸⁾。また、カルバマゼピンにおいても、HLA-A*31:01 がスティーブンス-ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症 (SJS/TEN) のリスクであり、HLA-A*31:01 保有者にはカルバマゼピンを投与せずに代替薬で治療し、他方 HLA-A*31:01 非保有者にはカルバマゼピンを投与することで、40~60% の SJS/TEN の発生を抑えたとする前向き研究がある⁵⁾。

また、多くの向精神薬、特に抗うつ薬は、特定のシトクロム P450 の分子種 (例えば CYP2D6 や CYP2C19 など) で代謝される。この CYP の一部には多型性があり、活性の高低を規定する重要な要因である。例えば、CYP の活性が低い多型をもつ人 (poor metabolizer や intermediate metabolizer など) は、薬物の血中濃度が上昇し、副作用が強く現れる可能性がある。逆に、CYP の活性が高い多型をもつ人 (extensive metabolizer など) は、薬物が効果を発揮する前に分解・排出されてしまい、薬効が低下する可能性がある。したがって、前者は理論的に投与量を少なめにする必要があるし、後者は投与量を多くする必要がある。

このように、遺伝的リスクの有無を知る「遺伝子検査」は、精神科臨床をより科学的・合理的に活用可能であり、この検査はすぐに実践できる個別化医療への入り口ともいえる。

おわりに

GWAS は多くの疾患の感受性遺伝子同定を可能にし、精神疾患もその例外ではない。ただし、個々の SNP の effect size が小さいことは、メカニズム解明、ゲノム創薬開発を困難にしているため、もう少し実用化・臨床応用には時間がかかりそうである。

しかし、polygenic モデルの利用により、新たな視点を与え、何からの工夫ができれば、臨床応用できる可能性が期待できる。他方、臨床に直結する PGx はすぐにでも実践可能であり、社会実装をめざした展開が必要であろう。

利益相反

遺伝子検査を実施する藤田医科大学発のアカデミックベンチャーであるジェノニクス株式会社の代表取締役社長を務める。その他、本論文に関連する利益相反はない。

文献

- 1) Chick, S. L., Holmans, P., Cameron, D., et al. : Whole-exome sequencing analysis identifies risk genes for schizophrenia. *Nat Commun*, 16 (1) ; 7102, 2025
- 2) Fabbri C : Genetics in psychiatry : methods, clinical applications and future perspectives. *PCN Rep*, 1 (2) ; e6, 2022
- 3) Ikeda, M., Saito, T., Kanazawa, T., et al. : Polygenic risk score as clinical utility in psychiatry : a clinical viewpoint. *J Hum Genet*, 66 (1) ; 53-60, 2021
- 4) Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium : Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. *Cell*, 188 (3) ; 640-652. e9, 2025
- 5) Mushiroda, T., Takahashi, Y., Onuma, T., et al. : Association of HLA-A*31:01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. *JAMA Neurol*, 75 (7) ; 842-849, 2018
- 6) O'Connell, K. S., Koromina, M., van der Veen, T., et al. : Genomics yields biological and phenotypic insights into bipolar disorder. *Nature*, 639 (8056) ; 968-975, 2025
- 7) Owen, M. J., Legge, S. E., Rees, E., et al. : Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol Psychiatry*, 28 (9) ; 3638-3647, 2023
- 8) Saito, T., Ikeda, M., Mushiroda, T., et al. : Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 80 (8) ; 636-642, 2016
- 9) Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., et al. : Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604 (7906) ; 502-508, 2022
- 10) Zheutlin, A. B., Dennis, J., Karlsson Linnér, R., et al. : Penetrance and pleiotropy of polygenic risk scores for schizophrenia in 106,160 patients across four health care systems. *Am J Psychiatry*, 176 (10) ; 846-855, 2019

The Achievements of Genomic Research Applied to Clinical Psychiatry : Focusing on Schizophrenia :

Genomic Research and Clinical Psychiatry

Masashi IKEDA

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

Recent methodological advances of genomic analysis enables us to conduct genome-wide association studies (GWAS), which aim to identify susceptibility polymorphisms with small effect sizes, and whole-exome/genome sequencing (WES/WGS), which target rare risk variants with larger effect sizes ; however, these approaches remain insufficient for elucidating the mechanisms of psychiatric disorders. Nevertheless, making use of these findings is essential for clinical psychiatry, and there may be valuable clues in “sub-analyses” that utilize these results while temporarily setting aside the primary goal of identifying susceptibility and risk genes—the traditional mainstream of genomic research.

For example, polygenic risk scores (PRS), which leverage the concept of polygenicity (a model in which numerous variants with small individual effects cumulatively contribute to disease liability), have demonstrated larger-than-expected effect sizes and are offering new perspectives for the diagnosis of psychiatric disorders. In addition, pharmacogenomic research aimed at identifying genes associated with drug response and adverse effects holds direct translational potential for clinical practice. For instance, previously established analyses of genes involved in pharmacokinetics (PK) and the PRS—particularly in extreme cases (e.g., CYP2D6 poor metabolizers, or abnormally high or low PRS)—may prove useful and could indeed enable the prediction of drug response and side effects.

In this article, we review the current findings from genomic studies of psychiatric disorders and discuss strategies for their clinical application, with particular attention to the challenges inherent in translating these results into diagnostic and therapeutic tools. We further consider approaches to overcoming these obstacles in order to establish a foundation for genomic medicine in psychiatry.

Author's abstract

Keywords genome-wide association study, polygenic risk score, pharmacogenomics